

## M A R F A N S E N D R O M U \*

M. Kâmuran Erk\*\* Mikail Yüksel\*\*\*

Marfan sendromu, oransız uzun ekstremiteler, gözde defekt ve mitral kapak bozulmaları ve aortik anevrizmaya eğilimle karakterize kalıtsal bir sendromdur. Çeşitli sistemlerdeki patolojik değişimler nedeniyle birçok ihtisas dalını ilgilendirmektedir. Retina ve lensin tutucu bağlarındaki etkisinden ötürü gözcülerin, kas-eklem-iskelet sisteminde çeşitli bozulmalara neden olduğundan ortopedistlerin, damak ve diş dizilim bozuklukları nedeniyle kulak-burun-boğaz uzmanları ve diş hekimlerinin, en önemlisi de aortadaki yaşamsal ciddi değişimlerden ötürü kardiolog ve kardiovasküler cerrahların ilgi alanına girmektedir.

### Tarihçe

Sendrom, ilk defa Paris'li bir pediatrik olan Bernard-Jean Marfan (1858-1942) tarafından beşbuçuk yaşında bir kız çocuğunda gözlemlendiği; uzun bacaklar, eklemlerdeki hiperekstansiyon yeteneği, adale atrofisi ve anormal uzun baş (dolichocephaly), ince-uzun parmaklar şeklindeki değişiklikleri 1986'da yayınlandı.<sup>1</sup> Marfan bu yapısal bozukluğu «dolichostenomelic» olarak adlandırdı. Achard<sup>2</sup>, 1902'de 18 yaşında bir kız çocuğunun —diğer belirtiler yanında— özellikle uzun parmaklar dikkatini çektiğinden rahatsızlığa «arachnodactyly» dedi.

Marfan'ın sendromu orijinal tarifinden onaltı yıl sonra Salle,<sup>3</sup> bir bebeğin doğuştan, dış görünüş olarak sendromun tüm özelliklerini gösterdiğini, 2,5 yaşında öldüğünü ve otopsisinde aorta ve trikuspid kapaktaki değişimleri

\* Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Göğüs ve Kalpdamar Cerrahisi Anabilim Dalı çalışmalarından.

\*\* Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Göğüs ve Kalpdamar Cerrahisi Doçenti.

\*\*\* Ondokuz Mayıs Üniv. Tıp Fak. Göğüs ve Kalpdamar Cerrahisi Yrd. Doçenti.

vurgulayarak ilk defa sendromun kardiyak yönüne dikkat çekti. Aort kökü dilatasyonu ve diseksiyonlu aort anevrizması mitral kapak değişimleri ilk defa etraflı bir şekilde Baer ve ark.<sup>4</sup>, Etter ve Glover<sup>5</sup> tarafından yayınlandı. 1914'de Borger<sup>4</sup> ilk defa göz anomalilerine dikkati çekti. Bu hastanın mitral odağında belirgin bir sistolik üfürüm vardı ve ikinci yaşında ölen çocuğun otopsisinde foramen ovale açıklığı saptandı.

Daha sonraları sendromun çeşitli sistemlerde görülen anormallikleri ve sendromun diğer yönlerini inceleyen birçok yayın yapıldı.

#### **İnsidens ve Patogenez**

Marfan sendromu tümden geçişi olmayan herediter otosomal dominant bir bağ dokusu rahatsızlığıdır. Aynı soyda klinik belirtiler ve fenotipik belirme aileler veya nesilden nesile farklılık göstermektedir. Spontan genetik mutasyonla yeni olguların ortaya çıkış oranı % 15 kadardır.<sup>7</sup>

Marfan sendromunun klasik şekli yüzbinde dört ile altı<sup>7,8</sup>, hatta on,<sup>9</sup> gibi oldukça sık görülmektedir. Teşhisi güç olan inkomplet şekilleri muhtemelen daha da fazladır. Görülmesinde coğrafi bölge, cins, ırk ve etnik farklılık söz konusu değildir.<sup>7</sup> Doğrudan sendromdan sorumlu özel biyokimyasal bir defekt bilinmemektedir.<sup>7</sup> Önceleri bağ dokusu, özellikle de elastik dokuda prematüre dejenerasyonun dokularda gevşekliğe neden olduğu düşünülmüştür. Kollojenin yapımındaki esas protein olan proline özel bir anzim aracılığıyla hydroxyprolin'e dönüşür. Marfan sendromlu hastaların bir çoğunun idrarında hydroxyproline atımının fazlaştığı saptanmıştır.<sup>10,11</sup> Boucek ve ark.<sup>12</sup> Kollojen organizasyonundaki defektin, dihydroxylysinorleucine'nin 3-hydroxypyridium'a dönüşmesindeki bir bloktan kaynaklandığı fikrinde-dirler. 3-hydroxypyridium eksikliği kollojen dokü ağının yetersizliğine, dolayısıyla de direnç gücünde azalmaya neden olmaktadır.

#### **Patoloji**

Kollojen yapı ve fonksiyonlarındaki defekt vücut genelinde yaygın olmakla beraber klinikopatolojik belirtiler daha çok kas-iskelet, kardiyovasküler ve oküler sistemde kendini gösterir.

Defekt çoğunlukla, aorta,<sup>13,14</sup> pulmoner arter,<sup>15,16</sup> korotid ve splenik arter<sup>17</sup> gibi büyük damarlarda belirti verir. Duvardaki kronik diseksiyon ve intimanın transvers yırtıkları sonucu gross olarak genişleme veya sakküler anevrizmaya neden olur.<sup>18</sup> Aortadaki olay çoğunlukla sinus Valsalvadan başlayıp trunkus brakiosefalikusta sonlanır. Assendan aortanın giderek genişlemesi ve kan atımının damar duvarına giderek artan basıncı sonucu aorta duvar kalınlığının incelmesine neden olur (Laplace kanunu).

Mikroskopik bulgular arter duvarının gerilme ve esnemeye karşı olan direnç gücünün kaybolmasından sonra ortaya çıkar. Tunika mediadaki elastik liflerin kopmalarına, kollajen liflerin mikro yapılaşması ve düz kas liflerinin organizasyonundaki bozukluk neden olmaktadır. Mediadaki vaküler şekiller dokunun esneme kabiliyetini azaltmıştır. Bu vakülleri mukopolisakkarit esas madde doldurmuştur. Bundan ötürü yapılaşma sistik medial nekrozis olarak adlandırılmıştır.<sup>19</sup>

Marfan sendromunda kalp kapakları, annulusu, yaprakcıkları, korda tendineaları, myokardium ve kalbin iletim sisteminde patolojik değişmeler olur. Mitral kapağın özellikle anterior yaprakcığı atrium yönde balonlaşır, yaprakcıkta doğrudan gözle pek görülemeyen fenestrasyonlar vardır.<sup>7,19,20</sup> Mikroskopik olarak yaprakcıklarda, hücresel azalma, incelmeye beraber, sistik dejeneresans ve mukopolisakkarit hakimiyetiyle karakterize anormal yapılanma dikkati çeker.<sup>20,21</sup> Kapağın fibröz annulusundaki bu yapısal bozulma annuler dilatasyon sonucu mitral yetmezliğine neden olur.<sup>22</sup> Korda tendinealar incelmış, uzamışlardır. Dirençleri azalmış kordaların rüptürleri akut mitral yetmezliğiyle sonuçlanır.<sup>7,23</sup>

Sinoatrial ve atrioventriküler nodların besleyici damarlarındaki dejeneratif değişmeler iletim bozukluklarına neden olur.<sup>18</sup>

Marfan sendromu ile diğer kardiyak malfarmasyonların beraber görülmesi konusunda kesin bir sayı verilememekle beraber olguların üçte birinde diğer konjenital defeklerin olduğu söylenmektedir ve en sık atrial septal defekt görülmekte bunu ventriküler septal defekt, Fallot tetralojisi, patent duktus arteriozus ve aorta koarktasyonu izlemektedir.<sup>18</sup>

## **Klinik Belirtiler**

Marfan sendromunda klinik belirtiler çok çeşitlidir. Fakat kas-iskelet kardiovasküler göz, deri ve pulmoner belirtiler önem arz eder.

### **Kas-İskelet Anomalileri**

Atipik formları dışında klasik Marfan sendromunda kas-iskelet sistemi belirtileri sistemin genelinde ve hemen her orguda vardır. Yapılan bir çalışmada,<sup>23</sup> en sık (% 88) araknodaktili, en seyrek olarak da (% 22) ingiunat herninin görüldüğü bildirilmiştir. Bunlarda el ve ayak parmakları örümcek ayağı gibi uzundur, metakarpal indeks 8.0'den büyük, Steinberg başparmak belirtisi veya Walker-Murdoch bilek belirtisi pozitifdir.<sup>20</sup> Hastaları genellikle uzun boyludur ve bacaklar sıklıkla gövdeye oranla uzundur. Birçok orguda kollar yana açıldığında bir taraftan diğer taraftaki parmak uçlarına

olan uzunluk hastanın boyundan daha fazladır.<sup>7</sup> Vücut üst bölümüyle (Simfizis pubis-tepe) alt taraf (pubis-taban) arasındaki oran azalmıştır ki, bu Marfan sendromu tanısında en önemli iskelet sistemi bulgusudur.<sup>7</sup> Halbuki bu oran normal beyaz erişkinlerde ortalama  $0.92 \pm 0.04$  zencilerde  $0.85 \pm 0.03$  dür.<sup>20</sup> Pektus ekskavatum, pektus karinatum, kifoskolyoz, spina bifida, spondilolitezis ve normal torasik konkavitenin kaybolması gibi torasik ve kolumna vertebralis deformitelerine çok sık rastlanır.<sup>7,23</sup> Yüzdeki tipik yapı, yüksek kubbeli damak, diş sıralanmasındaki çarpıklık, diz-dirsek deformiteleri olguların çoğunda vardır.<sup>18,20</sup> Kas-iskelet sisteminin anomalileri ve insidansı Tablo I'de gösterilmiştir.

### Kardio-Vasküler Anormallikler

Hastalar çoğunlukla üçüncü ve dördüncü on yıllara varıncaya dek asemptomatiktirler. Bu dönemde akut veya kronik aort diseksiyonu, mitral valv prolapsusu ve aritmilerle beraber konjestif kalp yetmezliği görülür.<sup>8,18,24,25</sup> Pyeritz ve McKusick,<sup>8</sup> Spangler ve ark.<sup>25</sup> çalışmalarında saptadıkları kardiyak belirtiler ve bunların görülme sıklıkları Tablo III'de gösterilmiştir. Olguların üçte-ikisinde muayene sırasında mitral prolapsusu sendromu belirtilerinin hakim olduğu mitral ve aortik yetmezlik bulguları vardır.<sup>8</sup> Hastaların büyük bir bölümü 30-40 yaşlarında aort diseksiyonu, aşırı aort valvül yetmezliği ve konjestif yetmezlik gibi kardiyak komplikasyonlardan kaybedilmektedir.<sup>26</sup> Korda rüptürü olmadıkça mitral prolapsus doğrudan ölüm nedeni olmaz.<sup>27,28</sup> Subakut bakteriel endokarditin bu olgularda normalden sık görüldüğü bildirilmiş olmakla beraber bu komplikasyon için belirli bir insidans verilememektedir.<sup>29</sup>

### Göz Anomalileri

Olguların yaklaşık % 70'inde göz anomalileri vardır.<sup>8</sup> Daha etraflı muayene ve tetkik yapılırsa bu oranın daha da artması kuvvetle olasıdır. Göz anomalileri erkeklerde (% 83) kadınlardan (% 58) daha fazladır.<sup>18,20</sup> Olgularda % 60'ında askı bağlarından ötürü lens fonksiyonunda bozukluklar vardır.<sup>8</sup> Akomodasyon bozukluğu yapmaksızın dislokasyon ön veya arkaya olabildiği gibi lens'in aşağıya, homosistinuriya içine olduğu taktirde akomodasyon kaybolur. Miyopi, iridonezis, sekonder glokom ve retina dekolmanı oldukça sıktır.<sup>18,20</sup>

## Dematolojik Belirtiler

Marfan sendromunda dermis tabakasındaki bağ dokusu bozuklukları sitriya distensiyalara sebep olur. Bunlar olguların yaklaşık dörtte birinde vardır ve daha ziyade üst göğüs bölgesinde, karında ve kalçalarda belirgindir.<sup>8,18,20</sup>

### Pulmoner Anormallikler

Marfan sendromlularında çeşitli pulmoner anomaliler tarif edilmiştir, fakat bunlar sadece bu sendroma özgü belirtiler olmadıklarından tanı kriteri olarak vasıflandırmak olanaksızdır. Pulmoner değişikliklerin insidensi bilinmemektedir. Büllöz amfizem, bronşektazi, spontan pnömotoraks, pulmoner arter anevrizmaları, diseksiyonları ve konjenital akciğer anomalilerine sık rastlandığı bildirilmiştir.<sup>30,31</sup> Genellikle skolyozun derecesiyle orantılı olarak vital kapasitede düşüş vardır.

### Tanı

Marfan sendromlular dış görünüşleriyle hemen tanınabilecek özelliklere sahiptirler. Özellikle alt ekstremitelerde uzunluktan kaynaklanan uzun bir vücut belirgindir. Sekonder seksüel belirtiler tam değildir, erkeklerin vücut yapılarındaki nisbetsizlik eunuchoid (hadım gibi) bir görüntü şeklinde tezahür eder. El ve ayak parmakları ince, uzundur, örümcek ayağına benzer (arachnodactyly). Çoğunlukla deri altı yağ dokusu azalmıştır, musküler hipoplazi ve hipotoni vardır. Uzun, dar bir çehre (dolichocephaly) ve yüksek damak, aralıksız sıkı dizilmiş hatta bazıları üst üste binmiş dişler dikkati çeker. Kifoskolyoz, pektus deformiteleri, pes planus oldukça sıktır. Hastaların eklemeleri gevşektir, aşırı ekstansiyona müsaittir. Hastalar bağ dokusu zayıflığından ötürü eklem çıkıkları ve çeşitli hernilerden yakınırırlar.<sup>7,8,18,20,23</sup> Bağlarındaki zayıflıktan dolayı lens dislokasyonu görülür. Bunun yanında retina dekolmanı, glokoma sıktır. Hastaların bir çoğunda belirgin miyopi vardır ve bu hastaların skleraları mutaddan daha mavi görünümündedir.<sup>7,18,20</sup> Olguların bir çoğunda bu belirtiler erginlik dönemi veya daha ileri zamanlarda ortaya çıkar.

Tanı için Marfan sendromunun 4 major bulgusu vardır<sup>7,14</sup> 1) Ailede Marfan sendromunun var oluşu, 2) Göz bulguları, 3) Kardiovasküler bulgular ve 4) İskelet sistemi bulguları. Bunlardan ikisinin varlığı tanı için yeterli olarak kabul edilir.<sup>8</sup> Klasik Marfan sendromlu hastaların büyük bir çoğunluğunda bu bulguların üçü hatta tümü mevcuttur.<sup>7,8</sup> Vurgulamak gerekirken; major özellikleri tamamlayan fizik bulgulardan ektopia lentis, aortik dilatasyon, aşırı kifoskolyoz ve anterior toraks deformiteleri «kuvvetli» belirtilerdir.

«Hafifler» ise, uzun boy, mitral kapakta prolapsus, gevşek eklem gibi saptandıklarında Marfan tanısı koydurmayacak, toplumda bulunabilen sıradan deformasyon olarak kabul edilen belirtilerdir.<sup>7,8,34</sup>

Ekokardiyografi, sendromun kardiyovasküler sistemde yaptığı değişimlerin erken teşhisinde çok yardımcı olmaktadır. Pyeritz ve McKusick,<sup>8</sup> 150 hastadan sadece 3'ünde normal ekokardiyogram elde etmişler ve bunlar apitik Marfan sendromu olarak kabul etmişlerdir. En iyi şekilde sector scan'da görülebilen aort kökünde «sosis benzer» veya «flask» dilatasyon, sistol sırasında aort arka duvarında paradoksal hareket, aort kapağının sistolde parsiyel kapanması ve aort-mitral yetmezliğiyle beraber mitral valv prolapsusu Marfan sendromu için tipik ekokardiyografik özelliklerdir.<sup>8,25,34</sup>

Kardiyovasküler sistemdeki bozulmanın yayılımı, bunun seviyesinin saptanması ve cerrahi girişimin gerekliliği konusu düzünüldüğünde sol kalp kateterizasyonu, aortagrafi, koroner arteriografi yapılması gerekir. Belirtileri itibariyle Marfan sendromunda da görülen bazı bulgulardan ötürü, ayırıcı tanıda Ehlers-Danlos sendromu, hemosistinurya, osteogenezis imperfekta ve distrofiya miyotonika hatırdan tutulmalıdır.<sup>17</sup>

### Prognoz

Prognoz genellikle kardiyovasküler sistemdeki belirtilerin derecesiyle orantılıdır. Hastaların büyük bir çoğunluğu azırı aort yetmezliği, aort diseksiyonu ve rüptürü sonucu ölürlür. Ortalama ömür süresi erkekler için kırk, kadınlar için elli yıl kadardır.<sup>18,26</sup>

### Tedavi

Öncelikle söylemek gerekir ki, Marfan sendromunun kesin bir tedavisi —bugün için— yoktur. Hastalara, ancak komplikasyonların şiddetini azaltmak veya bazılarının etkilerini minimalde tutabilmek şeklinde yardımcı olunabilir. Bu yardım, göz hekimi, ortopedist, kardiyolog ve kardiyovasküler cerrahıtan oluşan multidisiplin bir ekip tarafından yürütülebilir. Marfan sendromluların yüzde seksenbeşinde ailede Marfanlı başka birey veya bireyler bulunmaktadır ve yüzde elli oranında yeni gelen nesile intikali söz konusudur.<sup>7</sup> Hastanın birinci dereceden akrabalarının ciddi bir şekilde muayene ve tetkikleri gerekir. Bu bakımdan genetik uzmanlarıyla konunun tartışılması, yörüşlerinin alınması uygun olur.

Hastaların her yıl düzenli olarak göz muayenesi ile glokom, retina dekolmanı, refraksiyon kusurunun olup olmadığı saptanır. Varlığı halinde düzeltimi için gerekenler yapılır. Ortopedik muayeneler, özellikle adolesan dönemde, kifoskolyoz ve alt ekstremitelerde deformatelerinin erken saptanması ve bunların düzeltimi bakımından önem arzeder.

Kardiyovasküler yönden hastaların en az yılda bir kere göğüs radiografisi, ekokardiyogram v.b., etraflıca tetkik ve muayeneleri gerekir. Bu muayeneler aort dilatasyonu, aort kapak yetmezliği veya sol ventrikül dekompanzasyonuna meyil gösterenlerde daha kısa aralıklarla yapılmalıdır. Cerrahi girişim düşünülenlerde koroner arteriografi dahil invaziv, noninvaziv tüm tetkikler yapılmalıdır.

Doğması kuvvetle olası ciddi komplikasyonlardan korunmak amacıyla aortik dilatasyonu, dolayısıyla valvuler yetmezliğin oluşmasını engellemek amacıyla antihipertansifler ve Beta bloker'ler kullanılır. Hastalara sportif ve aşırı zorlanmayı, güç kullanımını gerektirecek hareketler yasaklanır. Aortik diseksiyon ve rüptür olasılığını artırdığından,<sup>8,24</sup> hamile kalmamaları için gerekli önlemler alınır. Diğer taraftan, sendrom % 50 olasılıkla çocuklara intikal edeceğinden,<sup>7</sup> durum aileye anlatılarak çocuk yapmamaları tavsiye edilir.

Marfan sendromlularında koruyucu olarak kullanılan propranal gerek aort dilatasyonunun oluşması ve gerekse mortaliteyi azaltma bakımından ümit edileni vermemiştir.<sup>8,35</sup>

Aortada diseksiyonunda tedavi, medikal ve cerrahi olmak üzere ikiye ayrılır. Akut disekan anevrizma düşünülen hasta yoğun bakımda yakından izlenir.

Medikal tedavi, cerrahi düşünülün veya düşünülmesin tüm disekan anevrizmaların başlangıcında uygulanır ve ameliyat riski yüksek olanlarda, diseksiyonun başlama yerinin transvers aortada olduğu ve ascendan aortaya uzayan hematomu olmayanlarda, aortogramda intimal rüptür yeri kesin belirlenemeyenlerde ve iki haftadan daha uzun süre stabil kalmış kronik anevrizmalarda uygulanır.<sup>36</sup>

Medikal tedavi olarak öncelikle —başka yoksa— kan basıncı sistolik 100-120 mm./Hg. civarında tutulmaya çalışılır. Trimethaphan (Arfonad) 1-2 mg/ml. veya sodium nitroprusside 100 mg/ml infüzyonu başlangıçta uygulanır. Reserpin İ.M. (1-2 mg) dört-altı saatte bir yapılır. Propranolol İ.M. (1 mg) dört-altı saatte bir, Guanethidine oral yoldan (25-50 mg.) günde bir-iki defa verilebilir.

Cerrahi tedavi; 50 yaşın altında, ascendan aortada hematoma veya inen aortada da olsa medikal tedaviye rağmen genişleme göstermesi, anevrizmadan ötürü ciddi aort valvi yetmezliğinin bulunması, anevrizmanın sak-küler şekil göstermesi, medikal tedaviyle ilk dört saatte kan basıncının kontrol altına alınamaması, interplevral veya intraperikardiyal hemoraji ve arkustaki ana damarların hematoma baskı altında kalıp sıkışması, tıkanması halinde uygulanır.<sup>36</sup>

Cerrahi yöntem, valv protezli woven konduit ile aort replasmanı yapıldıktan sonra koroner arter anastomozu ve anevrizma kesesinin manşon gibi aortik greft üzerine sarılması şeklindedir.<sup>27,28,34</sup> Cerrahi mortalite % 5-12, geç mortalite % 25, altı yıllık survey % 77 kadardır.<sup>27,37</sup>

TABLO I

**Marfan Sendromunda Görülen Kas-İskelet Deformiteleri ve Görülme Sıklıkları<sup>a</sup>**

| Bulgular                                    | İnsidans (%) |
|---|--------------|
| Ara nodaktili                               | 88           |
| Vücut üst/alt bölüm oranı*                  | 72           |
| Pektus deformiteleri                        | 68           |
| Dar-yüksek damak                            | 60           |
| Uzun boy (% 95 yüzde eğrisinin üzerindedir) | 58           |
| Hiperextansiyon olabilen eklemler           | 56           |
| Kolumna vertabralis deformitesi             | 44           |
| Pes planus                                  | 44           |
| Striae distensae                            | 24           |
| İngiunal herni                              | 22           |

\* Deformitede standart sapma en azından 2'nin altındadır.



TABLO II

Marfan Sendromunun Kardiyak Belirtileri<sup>8,25</sup>

| Bulgular   | İnsidans (%) |
|--|--------------|
| Mid-sistolik klik  | 30           |
| Mid-sistolik klik ve geç sistolik üfürüm   | 18           |
| Aort yetmezliği üfürümü  | 10           |
| Mitral regurjitasyon üfürümü   | 6            |
| Anormal ekokardiogram  | 98           |
| Aort kökünde genişleme   | 84           |
| MVP* ve/veya aşırı genişlemiş mitral yapracıklar   | 58           |
| Aort kökü genişlemesiyle beraber MVP   | 91           |
| Mitralde diastolik flutteri olan Aort yetmezliği   | bilinmiyor   |
| Aort arka duvarında paradoksal hareket ve aortik kuspisin erken sistolde kısmi kapanması | bilinmiyor   |
| Aort kökünde diseksiyon  | bilinmiyor   |
| Vejetasyon infektif endokardit   | bilinmiyor   |

\* Mitral valv prolapsusu

TABLO III

Marfan Sendromunda Tanı Kriterleri<sup>7,8</sup>

Major Bulgular :

Ailede Marfan sendromlu bulunuşu

Göz bulguları

Kardiovasküler bulgular

İskelet sistemi bulguları

Major Bulguların «Kuvvetli» Belirtileri :

Ektopia lentis

Aortik dilatasyon

Aşırı kifoskolyoz

Anterior toraks deformiteleri

Major Bulguların «Hafif» Belirtileri :

Miyopi

Mitral valv prolapsusu

Uzun boy

Gevşek eklemler

Araknodaktili

## KAYNAKLAR

- 1 — Marfan A B : Un case de déformation congénitale des quatre membres plus prononcée aux extrémités caractérisée par l'allongement des os avec un certain degré d'amincissement. *Bull Mem Soc Med Hop. Paris* 13:220, 1896
- 2 — Achard M C : Arachnodactylie. *Bull Mem Soc Med Hop. Paris.* 19:834, 1902.
- 3 — Salle V : Ueber einen Fall von angeborener abnormer Groesse der Extremiteten mit eineman Akromegalia erinnenden Syptomen Komplex. *Jahrb Kinderh.* 75:540, 1912.
- 4 — Baer R W, Taussing H B and Oppenheimer E H : Congenital aneurysmal dilatation of the aorta associated with arachnodactyly. *Bull Hopkins Hosp.* 72:309, 1943.
- 5 — Etter L E, and Glover L P : Arachnodactyly complicated by dislocated lens and death from rupture of dissecting aneurysm of the aorta. *JAMA.* 123:88, 1943.
- 6 — Borger F : Neber zwei Faelle von Arachnodaktylie. *Z Kinderh.* 12:161, 1914.
- 7 — Missri J C, Swett D D : Marfan syndrome: A review. *Cardiovas Rev Rep* 3: 1645, 1982.
- 8 — Pyeritz R E and McKusick V A : The Marfan Syndrome: diagnosis and management *N Engl J Med.* 300:772-1979
- 9 — Fialkow P J : Disorder of Connective Tissue. Marfan Syndrome, In Isselbacher K J, Adams R D, Braunwald E, Petersdorf R G, Wilson J D (eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill, New York, 1980, p. 532.
- 10 — Sjoerdsma A, Davitson J D, Udenfriend S, and Mitoma C : Increased excretion of hydroxyproline in Marfan's syndrome. *Lancet* 275: 994, 1958.
- 11 — Jones C R, Bergman W, Kittner P S and Pigman W : Urinary hydroxyproline excretion in Marfan's syndrome as compared with age matched controls. *Proc Soc Exp Biol Med.* 116:931, 1964.
- 12 — Boucek R J, Noble N L, Gunja-Smith Z et al : Marfan syndrome: A deficiency in chemically stable collagen crosslinks. *N Engl J Med.* 305: 988, 1981.
- 13 — Marvel R J, Genovese P R : Cardiovascular disease in Marfan's syndrome. *Am Heart J* 42:814, 1951.
- 14 — Thomas J, Brothers, G B, Anderson, R S et al: Marfan's syndrome : A report of three cases with aneurysm of the aorta. *Am J Med.* 12:613, 1922.
- 15 — Lillian M : Multiple pulmonary artery aneurysms. *Am J Med.* 7:280, 1949.
- 16 — Simon A L, Hipona F A, Stanzel H C : Dissecting aortic aneurysm in Marfan's syndrome. *JAMA* 193:156, 1965.

- 17 — Wogenvoort C A, Neufeld H N, Edwards J E : Cardiovascular system in Marfan's syndrome and in idiopathic dilatation of the ascending aorta. *Am J Cardiol* 9:496, 1962.
- 18 — Hirst A E, Gore I : Marfan's syndrome A review. *Prog. Cardiovasc Dis* 16:187, 1973.
- 19 — Roberts W C : *Congenital Heart Disease in Adults*. F. A. Davis, Philadelphia, 1979. p. 443.
- 20 — McKusick V A : *Heritable Disorder of Connective Tissue*. 4th ed. C.V. Mosby., St. Louis, 1972 p. 61.
- 21 — Read R, Thal A P, Wendt V E : Symptomatic valvular myxomatous transformation (the floppy valve syndrome): A possible forme frust of the Marfan's syndrome. *Circulation*. 32:897, 1965.
- 22 — Bulkley B H, Robert W C : Dilatation of the mitral annulus. *Am. J Med* 59:457, 1975.
- 23 — Taylor L J : Severe spondylolisthesis and scoliosis in association with Marfan's syndrome. Case report and review of the literature. *Clin Orthop Related Res* 221:207-211, 1987.
- 24 — Pyeritz, R E : Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Med* 71:784, 1981.
- 25 — Spangler R D, Nora J J, Lortscher R H et al : Echocardiography in Marfan's syndrome *Chest* 69:72, 1976.
- 26 — Murdock J 9, Walter B A, Halpern B I et al : Life expectancy and causes of death in the Marfan syndrome. *N Engl J Med*. 286:804, 1972.
- 27 — Galotti R, Ross D N : The Marfan syndrome : Surgical techniques and follow-up in 50 patients. *Ann Thorac Surg*. 29:428, 1980.
- 28 — Davis Z, Pluth J R, Giuliani E R : The Marfan syndrome and cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg*. 75:505, 1978.
- 29 — Wunsch C M, Steinmetz E F, Fisch C : Marfan's syndrome and subacute bacterial endocarditis. *Am J Cardiol* 15:102,1965.
- 30 — Seber O, Ekinçi E, Akan Y, Demirci N : Marfan sendromu. Bir olgu nede-niyle. *GATA Bül.* 25:233, 1983.
- 31 — Streeten E A, Murphy E A and Pyeritz R E : Pulmonary function in the Marfan syndrome. *Chest* 91:408-412, 1987.
- 32 — Lipton R A, Greenwald R A, Seriff N S : Pneumothorax and bilateral honeycomb lung in Marfan syndrome: Report of a case and review of the pulmonary abnormalities in this disorder. *Am Rev Respir Dis* 104 :
- 33 — Stollerman G H : Heritable Disorders of Connective Tissue. In *Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Braunwald, E (ed). W.B. Saunders, Philadelphia, 1980. p. 1759.
- 34 — Pyeritz R E : Diagnosis and management of cardiovascular disorders in Marfan syndrome. *J Cardiovasc Med* 5:759, 1980.
- 35 — Halpern B L : A prospectus on the prevention of aortic reapture in the Marfan syndrome with data on survivorship without treatment. *Johns Hopkins Med J* 129:123, 1971.
- 36 — Wheat M W Jr : Descending Aneurysms of the Aorta. In *Textbook of surgery* (ed): Sabiston, D.C., Jr. W.B. Saunders, Philadelphia, 1980. p. 1882.
- 37 — Donaldson R M, Emanuel R W, Olsen E G J, Ross D N : Management of Cardiovascular complications in Marfan Syndrome. *Lancet*. 2:1178, 1980.